

PCT

世界知的所有権機関
国際事務局
特許協力条約に基づいて公開された国際出願



(51) 国際特許分類6 A61L 27/00	A1	(11) 国際公開番号 WO98/22157
		(43) 国際公開日 1998年5月28日(28.05.98)
(21) 国際出願番号 PCT/JP97/04205		
(22) 国際出願日 1997年11月19日(19.11.97)		
(30) 優先権データ 特願平8/308856 1996年11月20日(20.11.96) JP 特願平8/308857 1996年11月20日(20.11.96) JP 特願平9/263374 1997年9月29日(29.09.97) JP		(81) 指定国 CA, CN, JP, KR, US, 欧州特許(AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). 添付公開書類 国際調査報告書
(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 株式会社 タピック (TAPIC INTERNATIONAL CO., LTD.)[JP/JP] 〒105 東京都港区虎ノ門1丁目22番12号 SVAX TSビル Tokyo, (JP)		
(71) 出願人 ; および (72) 発明者 清水慶彦(SHIMIZU, Yasuhiko)[JP/JP] 〒611 京都府宇治市木幡御藏山39-676 Kyoto, (JP)		
(74) 代理人 弁理士 津国 肇(TSUKUNI, Hajime) 〒105 東京都港区虎ノ門1丁目22番12号 SVAX TSビル Tokyo, (JP)		
(54) Title: COLLAGEN MATERIAL AND PROCESS FOR PRODUCING THE SAME		
(54) 発明の名称 コラーゲン材及びその製法		
(57) Abstract A collagen material comprising a laminate of a multilayer structure of an ultrafine fibrous nonwoven fabric of collagen sandwiched between nonfibrillated collagen layers; a filamentous material comprising the collagen material; a process for producing the same; and a medical material comprising the collagen material, particularly a medical film substitute comprising the medical material. These materials are produced from collagen without using synthetic polymer material, have such a property as to permit suturing while maintaining the biochemical characteristics inherent in collagen. Further, the medical film substitute can be used as a material for making up for a defective portion of a biological membrane, such as a dura mater, heart sac, pleura, peritoneum, or chorion, poses no moral problem, can be stably supplied, have no fear of infection, causes no denaturation of cells, can control the degradation rate after application to the organism, and can promote the regeneration of a biological membrane.		

本発明は、コラーゲン超微細線維性不織布状多層体を非線維化コラーゲン層で挟んだ積層体からなるコラーゲン材、該コラーゲン材を含む糸状材料、及びこれらの製造方法、ならびに該コラーゲン材を含む医用材料、特に該医用材料からなる医用代替膜に関する。これらは、合成高分子材料を併用せずに、コラーゲンを原料とし、コラーゲンが本来有する生化学的特性を保持しながらも、縫合可能な程度の物性を有し、更に医用代替膜は、脳硬膜、心膜、胸膜、腹膜又は漿膜など生体膜の欠損部分を補填する材料として使用することができ、倫理上の問題もなく、安定して供給され、感染の恐れがなく、細胞の変性を起こさず、生体への適用後の分解速度をコントロールでき、生体膜に対して再生促進作用を有する。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

A L	アルバニア	F I	フィンランド	L T	リトアニア	S N	セネガル
A M	アルメニア	F R	フランス	L U	ルクセンブルグ	S Z	スウェーデン
A T	オーストリア	G A	ガボン	L V	ラトヴィア	T D	チャード
A U	オーストラリア	G B	英國	M C	モナコ	T G	トーゴー
A Z	オゼルバイジャン	G E	グルジア	M D	モルドバ	T J	タジキスタン
B A	ボスニア・ヘルツェゴビナ	G H	ガーナ	M G	マダガスカル	T M	トルクメニスタン
B B	バルバドス	G M	ガンビア	M K	マケドニア旧ユーゴス	T R	トルコ
B E	ベルギー	G N	ギニア	M L	マリ	T T	トリニダッド・トバゴ
B F	ブルキナ・ファソ	G W	ギニア・ビサオ	M N	モンゴル	U A	ウクライナ
B G	ブルガリア	G R	ギリシャ	M R	モーリタニア	U G	ウガンダ
B J	ベナン	H U	ハンガリー	M W	マラウイ	U S	米国
B R	ブラジル	I D	インドネシア	M X	メキシコ	U Z	ウズベキスタン
B Y	ベラルーシ	I E	アイスランド	N E	ニジェール	V N	ヴィエトナム
C A	カナダ	I I S	イスラエル	N L	オランダ	Y U	ヨーロースラヴィア
C C	中央アフリカ	I T P	アイスランド	N O	ノールウェー	Z W	ジンバブエ
C G	コンゴ共和国	J P	イタリア	N Z	ニュージーランド		
C H	イスラエル	K E	日本	P L	ポーランド		
C I	コートジボアール	K G	ケニア	P T	ポルトガル		
C M	カーメルーン	K P	キルギス	R O	ルーマニア		
C N	中国	K R	北朝鮮	R U	ロシア		
C U	キューバ	K Z	韓国	S D	スードアン		
C Y	キプロス	L C	カザフスタン	S E	スウェーデン		
C Z	チエツコ	L I	セント・ルシア	S G	シンガポール		
D E	ドイツ	L K	リヒテンシュタイン	S I	スロヴェニア		
D K	デンマーク	L R	スリベリア	S K	スロヴェニア		
E E	エストニア	L S	レソト	S S	セラ・レオーネ		
E S	スペイン						

明細書

コラーゲン材及びその製法

技術分野

5 本発明は、コラーゲン超微細線維性不織布状多層体を非線維化コラーゲン層で挟んだ積層体からなるコラーゲン材、該コラーゲン材を含む糸状材料、及びこれらの製造方法、ならびに該コラーゲン材を含む医用材料、特に該医用材料からなる医用代替膜に関する。

10

背景技術

医用材料として用いられる各種素材のうち動物由来のコラーゲンは、生体親和性及び組織適合性に優れ、抗原性が低く、宿主細胞の分化・増殖を促進させる作用を有し、止血作用を有し、生体内で完全に分解吸収されることから、医用材料の素材として特に優れた特性を有している。動物由来のコラーゲンとしては、現在、I～XIX型までが発見されており、このうちI～V型コラーゲンが、医用材料として多様な方法で使用されている。なかでも細胞外マトリックスとして有用なI型コラーゲンが最も多く使用されている。これらのコラーゲンは、ウシ、ブタ、トリ、カンガルーなどの動物の皮膚、骨、軟骨、腱、臓器などの各種器官の結合組織から、酸可溶化法、アルカリ可溶化法、中性可溶化法、酵素可溶化法などによって抽出及び精製されたものである。従来使用されている抽出コラーゲンは、分子レベルでは、モノマー～オリゴ

マ一程度にまで分解されたものであり、粉末状又は液状で保存される。これらの抽出コラーゲンは、コラーゲン分子がモノマー～オリゴマー程度に分解された状態であるため、水、体液又は血液などと接触すると、極めて早くゾル化してしまう。このため、これら5のコラーゲンを医用材料として成形して用いる際には、加工時にある程度の強度を持たせるために、ナイロン、シリコーンなどの合成高分子材料の表面をコラーゲンで被覆して使用するか、あるいは生体に適用した場合にある程度の期間その形状を保持させるために、抽出コラーゲンの成形物を、架橋剤による化学的架橋処理、あるいは、放射線、電子線、紫外線、又は熱などによる物理的架橋処理に付して使用している。また、これらの抽出コラーゲンは、糸状に加工されて、医療用の糸としても使用されるが、その紡糸には、湿式紡糸法が採用されている。

しかし、コラーゲンを合成高分子材料と組み合わせた材料の場合、合成高分子材料が生体内に異物として残存し、肉芽形成、炎症などの障害を引き起こし易く、また、このような材料を全ての細胞や臓器に適用することはできない。また、コラーゲン材料に架橋処理を行っても、コラーゲン材料の物性、特に引き裂き強度はほとんど上昇しないため、これを加工して、縫合を必要とする20医用材料にすることは不可能であった。また、グルタールアルデヒド又はエポキシなどの架橋剤を用いると、架橋剤自体の生体に対する毒性が問題になるばかりでなく、コラーゲンが本来有する生化学的特性、特に、細胞増殖に対する促進効果が失われるという欠点もある。また物理的架橋処理では、架橋率が不安定で、十

分な物性を付与することができず、また生体内での吸収速度をコントロールできるよう架橋処理することも困難であった。一方、紡糸したコラーゲンも、十分な強度を有さないため、縫合糸としては不十分であった。

5 また一方、各種疾患又は外傷などのため、脳や、各種臓器の外科手術を行い、術創を閉じる際に、切開した脳硬膜、心膜、胸膜、腹膜又は漿膜などを再縫合して閉鎖する必要があるが、縫いしろによる短縮分が生じたり、膜が部分的に切除されるために術創を完全に閉鎖しきれず、膜に欠損部が生じることが多い。このような欠損部をそのまま放置すると、膜の欠損した箇所から脳、心臓、肺、腸などの臓器が脱出して重大な障害をおこしたり、臓器や臓器周辺から水や空気が漏出して術創が治癒しない。また臓器が周囲の組織との癒着を起こすため、組織が損傷し、良好な予後が得られない。このため従来は、この欠損部分の補填材として使用することのできる医用代替膜として、死体より採取した凍結乾燥ヒト脳硬膜や、多孔性の延伸ポリテトラフルオロエチレンフィルム材（EPTFE）（組織用ゴアテックス、登録商標）、ポリプロピレンメッシュ、テフロンシート、ダクロンシートなどが使用されており、また乳酸とε-カプロラクトンとの共重合体（50：50）が現在開発されつつある。また自己の大腿筋膜や自己的心膜、皮膚、筋肉などを用いる方法もやむなく行われている。

しかし、ヒト脳硬膜の使用については、補填したヒト脳硬膜と脳実質組織とが癒着を生じ、術後にテンカンの発作を惹起する恐れがあるという難点があるばかりでなく、ヒトの死体から採取す

るという倫理上の問題や、供給量が非常に限定されているという問題があり、更にまた最近では、脳硬膜を移植された患者における、移植脳硬膜が原因の Creutzfeldt-Jakob Disease (CJD) の発生が報告され（脳神経外科、21(2):167-170, 1993）、日本では、現在はヒト脳硬膜は使用されていない。また、EPTFE材などは、生体内で分解されず、異物として残存するため、感染をおこしやすく、また生体組織と接触すると、組織細胞が脂肪変性を起こしてしまうなど、術後合併症を起こすことが多いことが知られている。乳酸とε-カプロラクトンとの共重合体は、生体内分解性であり、生体への適用後、徐々に分解するが、分解吸収されるまでにほぼ2年という長期間を要する。そのため、やはり異物として生体内にしばらくの間残存して、分解過程で組織に炎症を惹起し、肉芽腫を形成することがある。この共重合体はモノマーとして、(L) 体の乳酸を使用しているため、共重合体中で乳酸が結晶化して、炎症を惹起することがある。更に、EPTFE、乳酸とε-カプロラクトンとの共重合体のいずれにも、生体膜の再生を促す作用はない。また自己の大腿筋膜などを用いる方法は患者、医師の両方にとって大きな負担である。

心膜の補填材としては、上記のEPTFE、ポリプロピレンメッシュ（マーレックス）、ヒト乾燥脳硬膜、グルタールアルデヒド（GA）処理ウシ心膜などが従来用いられてきたが、EPTFEとヒト乾燥脳硬膜は上述の欠点を有する。また、ポリプロピレンメッシュは、心臓との間に強い癒着を起こす。GA処理ウシ心膜は、生体内で吸収分解されずに残存するため、石灰沈着による劣

化を起こし、またウシ心膜に対する免疫反応による間質性肺炎の合併症が観察されている。

また肺手術後の手術箇所からの空気漏れを軽減するために、ポリグリコール酸不織布やウシ心膜が、胸膜補填材として、又はオートスチーマー用に使用されているが、ポリグルコール酸は強い癒着を起こし、また不透明であるためオートスチーマーでは使用しにくい。またウシ心膜は、上述したような欠点を有する。

上記の理由から、合成高分子材料を併用せずに、コラーゲンを原料とし、コラーゲンが本来有する生化学的特性を保持しながらも、縫合可能な程度の物性を有し、更に生体への適用後もある程度の期間その形状を保持することのできるコラーゲン材、その製造方法、及びそれに基づく医用材料、例えば、末梢神経管、人工脊髄、人工食道、人工気管、人工血管、人工弁、代替脳硬膜などの人工医用代替膜、人工韌帶、人工腱、外科用縫合糸、外科用補填材、外科用補強材、創傷保護材、人工皮膚、又は人工角膜などの開発が求められてきた。そして各種医用材料のなかでも特に、倫理上の問題もなく、安定して供給され、生体への適用後は、術後の術創の癒着を防止し、感染の恐れがなく、組織の変性を起こさず、適用後の分解速度をコントロールでき、更に生体膜、特に脳硬膜、心膜、胸膜、腹膜又は漿膜に対して再生促進作用がある、医用代替膜として使用することができる材料の開発も臨床現場で強く求められてきた。

本発明者は、上記課題を解決するために鋭意研究した結果、コラーゲン超微細線維性不織布状多層体を非線維化コラーゲン層で挟んだ積層体からなるコラーゲン材が、医用材料として特に優れた特性を有するとともに、縫合可能な物性を有することを見いだして本発明を完成した。すなわち、本発明は、コラーゲン超微細線維性不織布状多層体を非線維化コラーゲン層で挟んだ積層体からなるコラーゲン材に関する。本発明はまた、コラーゲン溶液層を凍結し；凍結乾燥して微細線維化コラーゲン層とし；圧縮し；コラーゲン溶液に浸漬・風乾する工程を繰り返し；そして架橋処理に付することを特徴とする、上記コラーゲン材の製造方法に関する。本発明は、更にまた、コラーゲン超微細線維性不織布状多層体を非線維化コラーゲン層で挟んだ積層体からなるコラーゲン材を含む糸状材料、及びコラーゲン溶液を湿式紡糸してコラーゲン糸を得；コラーゲン糸を凍結し；凍結乾燥し；コラーゲン糸を圧縮し；コラーゲン溶液に浸漬・風乾する工程を繰り返し；そして架橋処理に付することを特徴とする、上記糸状材料の製造方法に関する。本発明は、更にまた、コラーゲン超微細線維性不織布状多層体を非線維化コラーゲン層で挟んだ積層体からなるコラーゲン材を含む医用材料、該医用材料からなる医用代替膜、特にその片面又は両面に架橋処理されたゼラチンゲル層又はヒアルロン酸層を有する医用代替膜に関する。

図面の簡単な説明

第1図は、本発明のコラーゲン材の構造を示す。

第 2 図～第 5 図は、本発明のコラーゲン材の各線維の形状を示す電子顕微鏡写真である。

発明を実施するための最良の形態

図 1 は、本発明のコラーゲン材の構造を図示したものである。本コラーゲン材においては、コラーゲン分子数個からなる直径約 5 nm の超微細線維 15 が基本単位となって、直径約 50 nm の微細線維 14 を形成し、これが次に直径約 2 μm の細線維 13a、13b を形成している。この細線維 13a、13b が図に示すように、縦糸と横糸として交互に重なりあって直径約 6 μm の線維 12 を形成し、次にこれが同軸方向に重なりあって直径約 20～50 μm の板状線維 11 を形成する。そしてこの板状線維 11 がコラーゲン超微細線維性不織布状多層体 10 を形成し、その外側に、コラーゲン分子がモノマー～オリゴマーの状態で分散している非線維化コラーゲン層 20a 及び 20b が存在し、更に本不織布状多層体の板状線維の間にもコラーゲン分子が入り込んでいる。図 2 は、本発明のコラーゲン材の断面の電子顕微鏡写真である。図 3 は、細線維 13a と 13b が交互に重なりあって形成した線維 12 を示す。図 4 は、超微細線維 15 と、これが基本となって形成される微細線維 14 を示す。図 5 は、超微細線維 15 を示す。

本発明のコラーゲン超微細線維性不織布状多層体を非線維化コラーゲン層で挟んだ積層体からなるコラーゲン材の原料として使用するコラーゲンとしては、従来から用いられている各種コラーゲン、好ましくは中性可溶化コラーゲン、酸可溶化コラーゲン、

アルカリ可溶化コラーゲン、又は酵素可溶化コラーゲンを使用することができる。これらのうち、酵素可溶化コラーゲンは、不溶性コラーゲンを、酵素（例えば、ペプシン、トリプシン、キモトリプシン、パパイン、プロナーゼなど）処理したもので、これらの処理によりコラーゲン分子中の抗原性の強いテロペプチド部分が除去されて抗原性が低減されるので、特に好ましい。これらコラーゲンの由来は、特に限定されず、一般に、ウシ、ブタ、ウサギ、ヒツジ、カンガルー、鳥、魚などの動物の皮膚、骨、軟骨、腱、臓器などから抽出及び精製によって得られるI型コラーゲン、又はI型及びIII型の混合コラーゲンを用いることができる。

上述したような超微細線維構造を有する本発明のコラーゲン材を、従来各種医用材料として使用してきた、コラーゲン分子がモノマー～オリゴマーの状態で分散しているアモルファス構造の非線維化コラーゲンのみからなる材料と比較すると、前者は、コラーゲンが本来有する生体に対する作用は保持しながらも、後者に比べて、優れた物性、特に優れた引き裂き強度を有するばかりでなく、生体内での吸収速度も十分に延長されている。また、本発明のコラーゲン材を含む糸状材料は、コラーゲン超微細線維性不織布状多層体を非線維化コラーゲン層で挟んだ積層体からなるコラーゲン材の糸状の形態のものであり、また、本発明のコラーゲン材を含む医用材料は、コラーゲン超微細線維性不織布状多層体を非線維化コラーゲン層で挟んだ積層体からなるコラーゲン材を、各種医用材料に加工したものである。医用材料の形態としては、膜状、円筒状、袋状、塊状などが挙げられる。本医用材料の

用途としては、特に医用代替膜を挙げることができ、更に特にその片面又は両面に架橋処理されたゼラチングル層又はヒアルロン酸層を有する医用代替膜を好適に挙げることができる。この場合のその厚さは、好ましくは約0.1～5mmである。

5 本発明の医用代替膜がその表面に有していることのできるゼラチングル層は、ゼラチンの有する、細胞の接着及び増殖を妨げる作用のため、癒着を防止する必要のある箇所において、周辺の生体組織からの細胞の伸展を防ぐための癒着防止層として作用する。また、ヒアルロン酸は、コラーゲンの安定性を向上させる効果を有し、また癒着防止能も有する。本発明の医用代替膜では、生体に適用後、約3～4週間、ゼラチングル層又はヒアルロン酸層が分解吸収されずに残存する必要があるため、このゼラチングル層又はヒアルロン酸層もまた、架橋処理されている。

10

本発明のコラーゲン超微細線維性不織布状多層体を非線維化コラーゲン層で挟んだ積層体からなるコラーゲン材を調製するには、上記のような抽出及び精製後のコラーゲンの約1N 塩酸溶液（pH 約3）（コラーゲン濃度は、好ましくは約0.5～3重量%、特に約1重量%）を調製し、流し込みなどの慣用の方法にて、シャーレなどの容器に、液層が任意の均一な厚さとなるようコラーゲン塩酸溶液の層を形成する。コラーゲン塩酸溶液の層の厚さは、本発明のコラーゲン材の用途に応じて決定するが、例えば医用代替膜である脳硬膜として使用する場合、好ましくは約1～5cm、特に約1～3cmとする。これを、好ましくは約−10～−196℃、特に約−20℃で、少なくとも約6時間、好ましくは約6～48時

15

20

間、特に約24時間凍結する。凍結することによって、塩酸溶液中に分散しているコラーゲン分子の間に微細な氷が形成され、コラーゲン塩酸溶液が層分離を起こし、コラーゲン分子が再配列することによって微細線維化する。凍結時間が6時間未満であると、
5 コラーゲン塩酸溶液が十分に凍結しないため、コラーゲン分子の微細線維化が不十分であり、十分な物性が得られない。次に、上記の凍結させたコラーゲン塩酸溶液を、真空下、好ましくは約-40~-80°C、特に約-80°Cで、好ましくは約24~48時間、特に約48時間凍結乾燥する。凍結乾燥することによって、
10 コラーゲン分子間の微細な氷が気化するとともに、コラーゲン分子からなる超微細線維が基本単位となって、上述したような微細線維、細線維、線維、板状線維が構成する不織布状のコラーゲン層が得られる。

次に、上記で得られた不織布状のコラーゲン層を、プレス装置
15 を用いて均一の厚さに圧縮する。圧縮することによって、本発明のコラーゲン材の生体内での残存期間がコントロールされる。例えば、1重量%コラーゲン塩酸溶液を用いた場合、圧縮比が30~60の範囲で、例えば200kg/cm²の圧力で15秒間圧縮を行う。
20 次に、圧縮後のコラーゲン層を、コラーゲン塩酸溶液に浸漬し、風乾する。この浸漬・風乾の工程を、5~20回繰り返す。ここで用いるコラーゲン塩酸溶液は、抽出及び精製後のコラーゲン約0.5~3重量%、特に約2重量%を、約1N塩酸に含む、コラーゲン分子がモノマー~オリゴマーの状態で分散している非線維化コラーゲンの溶液であり、このコラーゲン溶液に圧縮後のコラ-

ゲン層を浸漬することにより、不織布状のコラーゲン層の板状線維の間に、コラーゲン溶液中に分散しているコラーゲン分子が入りこみ、これによってアンカリング効果が発揮され、強度が付与されるとともに、水に対する安定性も増す。この浸漬・風乾の工程の回数は5～20回が適当であるが、本発明のコラーゲン材の用途に応じて、この範囲で適宜決定することができる。次に、浸漬・風乾後のコラーゲン層を架橋処理に付して、本発明のコラーゲン超微細線維性不織布状多層体を非線維化コラーゲン層で挟んだ積層体からなるコラーゲン材を得る。架橋処理に付すことによつて、本発明のコラーゲン材を含む医用材料を生体への適用後、所望の期間残存させるように調節する。架橋度をコントロールしやすく、架橋剤の生体への影響が問題とならない熱脱水架橋を行うのが好ましい。熱脱水架橋のためには、上記で得られた浸漬・風乾後のコラーゲン層を、真空下、好ましくは約105～150℃、特に約140℃で、好ましくは約6～48時間、特に約24時間加熱する。約105℃未満では十分な架橋反応が起きない。約150℃を超えるとコラーゲンが変性してしまう。次に、必要であれば上記の工程で得られた本発明のコラーゲン材を、エチレンオキシドガス処理又は紫外線もしくはγ線照射などにより滅菌する。以上のようにして製造された本発明のコラーゲン材は、乾燥状態で少なくとも約23N、特に45N以上の一点支持張力及び少なくとも約170N、特に230N以上の耐破断張力、湿潤状態で少なくとも2N、特に6N以上の一点支持張力、及び少なくとも12N、特に23N以上の耐破断張力を有し（比重

0.74 g/cm³ のコラーゲン材で厚さ 1 mm の場合)、従来のコラーゲン材と比べて優れた強度を有するため、各種医用材料に加工することができ、縫合も可能である。また生体内に適用された場合に約 3 ~ 8 週間その形状を保持することができる。更に、コラーゲンが本来有する医用材料としての特性も保持している。

本発明のコラーゲン材は、優れた強度を有するため、手術用縫合糸としても使用することができる。本発明のコラーゲン材を含む糸状材料は、以下の様に調製することができる。抽出及び精製後のコラーゲンの約 1 N 塩酸溶液 (pH 約 3) (コラーゲン濃度は、好ましくは約 0.5 ~ 3 重量%、特に約 1 重量%) を調製し、これを孔径が好ましくは約 50 ~ 300 μm、特に約 100 μm のノズルから凝固浴中に噴出させることによって湿式紡糸し、得られたコラーゲン糸を、上記と同じ条件で凍結及び凍結乾燥して、コラーゲン糸を形成する。次に、本コラーゲン糸を、上記と同じ条件で圧縮する。次にコラーゲン塩酸溶液 (約 2 重量%、約 1 N 塩酸) に浸漬・風乾する。この工程を 5 ~ 20 回繰り返す。次にこれを、上記と同様の条件下で架橋処理に付すことによって、本発明のコラーゲン材を含む糸状材料を得ることができる。

上記のように調製した本発明のコラーゲン材を、その片面又は両面に架橋処理されたゼラチンゲル層又はヒアルロン酸層を有する医用代替膜に加工する場合、ゼラチンゲル層の場合では、好ましくは約 2 ~ 70 重量%、特に約 60 重量% のゼラチン水溶液を用いてゼラチンゲル層を形成するが、約 60 重量% のゼラチン水溶液を用いる場合、湿潤時で好ましくは約 0.1 ~ 5 mm、特に約

1 mm、乾燥時で好ましくは約 0.06 ~ 3 mm、特に約 0.6 mm になるように、ゼラチングル層を形成する。ゼラチングル層は、塗布、浸漬などどのような方法によって形成してもよいが、例えば、シャーレなどの容器にゼラチン水溶液を注入して必要な厚さ 5 になるようにし、その上に上記のようにして得た本発明のコラーゲン材を置いて放置し、ゼラチンをゲル化させる。その両面にゼラチングル層を形成する場合は、もう一方の面についても、同様の処置を行って、両面にゼラチングル層を形成させる。

次に、このようにして得たその片面又は両面にゼラチングル層 10 を形成させたコラーゲン材を、第 2 の架橋処理に付す。架橋処理を行うことによって、ゼラチングル層の分解吸収速度をコントロールする。架橋方法としては、上述と同様の理由で、熱脱水架橋が好ましい。ゼラチングル層を生体に適用後約 3 ~ 4 週間残存させるには、上記のゼラチングル層を形成させたコラーゲン材を、真空下、好ましくは約 105 ~ 150 °C、特に約 140 °C で、好ましくは約 6 ~ 48 時間、特に約 24 時間熱脱水架橋処理に付す。約 105 °C 未満では、架橋反応が十分に起きず、約 150 °C を超えると、コラーゲンが変性してしまう。

このようにして形成された架橋処理されたゼラチングル層は、各生体膜が再生するまで、本医用代替膜のコラーゲン部分が周辺組織と癒着するのを防止する役割を有し、膜欠損部の周辺から生体膜が伸びて再生して、膜の欠損部分を塞ぐまでの約 3 ~ 4 週間、ゼラチングル層は分解吸収されずに残存する。

ヒアルロン酸層を形成する場合は、好ましくは約 0.5 ~

2 . 0 mg/ml、特に約 1 . 0 mg/ml のヒアルロン酸ナトリウム水溶液を用いて、上記のようにして得た本発明のコラーゲン材の片面又は両面に、塗布又は浸漬などの方法によって、ヒアルロン酸ナトリウム水溶液層を形成し、この水溶液層を風乾することによってヒアルロン酸層とする。ヒアルロン酸ナトリウム水溶液層は、修復すべき膜の欠損部分の周辺から生体膜が伸びて再生して、膜の欠損部分を塞ぐまでの約 3 ~ 4 週間ヒアルロン酸層が分解吸収されずに残存することができるよう、湿潤時で好ましくは約 0 . 5 ~ 4 . 0 mm、特に約 2 mm、乾燥時で好ましくは約 0 . 1 ~ 2 . 0 mm、特に約 1 . 0 mm の厚さとなるように形成する（約 1 . 0 mg/ml の水溶液の場合）。コラーゲン材の表面にヒアルロン酸を固定して、ヒアルロン酸層とするために、更に第 2 の架橋処理を行うが、ヒアルロン酸の場合は、水溶性カルボジイミド（W S C）で架橋処理を行うのが好ましい。この場合、ヒアルロン酸ナトリウム水溶液にあらかじめ W S C を混合しておき、ヒアルロン酸ナトリウムと共に、コラーゲン材に適用することによって、コラーゲンのカルボキシル基とヒアルロン酸のアミノ基とを架橋することが好ましい。ヒアルロン酸ナトリウム水溶液に含有させる W S C の濃度は、好ましくは約 5 ~ 2 0 mg/ml、特に約 8 ~ 1 5 mg/ml とする。このヒアルロン酸ナトリウム及び W S C を含有する水溶液を調製し、十分に攪拌し、厚さが好ましくは約 1 mm となるように、コラーゲン材の両面又は片面に塗布し、風乾して、ヒアルロン酸層を形成する。

上記のように調製した本発明のコラーゲン材は、従来の抽出コ

ラーゲン材料に比べて、優れた物性、特に優れた引き裂き強度を有するため、合成高分子材料などに積層せずにそれのみで、各種医用材料に加工することができ、縫合することもできる。また、本発明のコラーゲン材は、生体内に適用した場合、すぐには溶解せずに、約3～8週間その形状を保持することができる。これらの理由から、本発明のコラーゲン材は、更に用途に応じて膜状、円筒状、袋状、塊状などの形態に加工することによって、各種医用材料として使用することができる。例えば、末梢神経管、人工脊髄、人工食道、人工気管、人工血管、人工弁、代替脳硬膜などの人工医用代替膜、人工韌帯、人工腱、外科用縫合糸、外科用補填材、外科用補強材、創傷保護材、人工皮膚、又は人工角膜などとして使用して、傷害を受けた生体組織が回復、再生するのを促すことができる。あるいは、圧迫止血材、あるいは細胞培養における三次元培地としても使用することができる。

また、上記のようにして得られた本発明の医用材料からなる医用代替膜は、各種外科手術後の膜欠損部分を補填することによって、膜欠損部分における臓器と周辺組織との癒着を予防するために使用することができる。本発明の医用代替膜においては、癒着を防止する必要のある周辺組織と接する側に架橋したゼラチンゲル層又はヒアルロン酸層が向くように、その片面又は両面にゼラチンゲル層又はヒアルロン酸層を形成した本発明の医用代替膜を使用する。本医用代替膜を、心膜の代替膜として使用する場合は、両面にゼラチンゲル層又はヒアルロン酸層を形成した代替膜を、また胸膜、腹膜又は漿膜の代替膜として使用する場合は、片面に

ゼラチンゲル層又はヒアルロン酸層を形成した代替膜を、ゼラチンゲル層又はヒアルロン酸層が周辺組織と接する側に向くように使用する。脳硬膜の代替膜として使用する場合は、両面又は片面にゼラチンゲル層又はヒアルロン酸層を形成した代替膜のいずれも使用することができる。片面にゼラチンゲル層又はヒアルロン酸層を形成した代替膜を使用する場合は、ゼラチンゲル層又はヒアルロン酸層が、脳実質組織と接する側に向くように使用する。更にまた、上記の用途のほか、血管、消化管、気管、尿管、膀胱、粘膜、歯根膜などの縫合に、補強材としても使用することができる。

上記のように生体膜の欠損部分を補填する材料としての本発明の医用代替膜は、脳硬膜、心膜、胸膜、腹膜又は漿膜の代替膜として使用することができる。本代替膜を術創に適用すると、術創周辺に残存している脳硬膜、心膜、胸膜、腹膜又は漿膜などの生体膜が、本代替膜との接触箇所から本代替膜のコラーゲン部分を再生の足場として伸展して再生する一方、生体組織がゼラチンゲル層又はヒアルロン酸層と接する箇所では、細胞の侵入・伸展が予防されるために癒着が防止され、最終的には欠損部分が、再生した生体膜によって塞がれ、本代替膜は、生体によって分解吸収され、完全に消失する。

上述のように、本発明のコラーゲン材、及び本発明のコラーゲン材を含む医用材料、特に医用代替膜は、従来のコラーゲン材及びそれを含む医用材料に比べて、優れた引き裂き強度を有するが、本医用材料を、例えば人工膀胱などとして使用する際には、更に

強度が必要とされる場合がある。このため、必要な場合には、本発明のコラーゲン材、及び本発明のコラーゲン材を含む医用材料は、その内部に生体内分解吸収性材料からなるシート状のメッシュ様中間材を有していてもよい。生体内分解吸収性材料としては、ポリグリコール酸、ポリ乳酸、グリコール酸と乳酸の共重合体、ポリジオキサン、グリコール酸とトリメチレンカーボネートの共重合体、又はポリグリコール酸とポリ乳酸の混合物を挙げることができる。これらの材料からなるシート状のメッシュ様中間材は、例えば約 50 ~ 2,000 μm の孔径を有する、例えばメッシュシート、織布、不織布、パンチ穴を形成したシートなどの形態であり、その厚さは、例えば約 100 ~ 2,000 μm であるが、メッシュ様中間材の孔径とその厚さは、用途に応じて適宜変更することができる。

このような、その内部に生体内分解吸収性材料からなるシート状のメッシュ様中間材を有するコラーゲン材を調製するには、コラーゲン超微細線維性不織布状多層体を形成する際にコラーゲンの塩酸溶液に上記のようなシート状のメッシュ様中間材を浸したまま、コラーゲン塩酸溶液層を、凍結、凍結乾燥などの以降の工程に付せばよい。

以下に本発明を実施例により説明する。

実施例 1.

豚皮由来のコラーゲンを用いて、1重量%コラーゲンの1N 塩酸溶液を調製し、シャーレに注いで、それぞれ 6、12 及び 18 mm の厚さのコラーゲン溶液層とした。これを、-20 °C で 24 時間

凍結し、次に -80 °Cで 24 時間凍結乾燥した。次にプレス機を用い、200 kg/cm² の圧力で室温で 15 秒間熱圧縮して、それぞれ約 0.2、0.3、及び 0.5 mm の厚さの層とした。上記の同じコラーゲンを原料とする 2 重量% コラーゲンの 1 N 塩酸水溶液を調製し、上記で得られた圧縮したコラーゲンの層を、コラーゲン溶液に浸漬し、風乾した。この浸漬・風乾の工程を 5 回又は 10 回繰り返し、次に、真空下、140 °Cで 24 時間熱架橋処理に付して、本発明のコラーゲン材を得た。

上記で調製した本発明のコラーゲン材について、以下に記載する方法により、その一点支持張力と耐破断張力を乾燥状態及び湿潤状態で測定した。

大きさ 15 × 40 mm の短冊型の試験片を作製した。以下の方法で 25 °C、湿度 50 % の恒温恒湿室中でデジタルプッシュプルゲージ (AIKOH ENGINEERING 製 C P U ゲージ) を用いて試験片の長軸方向に ISO の B 速度 (5 mm/min) で均一に張力をかけ、膜が破断するまでの最大張力を乾燥状態及び湿潤状態 (37 °C の生理食塩水中で 1 分間の水和を行ったもの、又は室温の生理食塩水中で 24 時間の水和を行ったもの) の両者で測定した。

1. 一点支持張力

試験片の片端の中央より 5 mm 内側の部位を糸 (4-0 プロリン又は 2 デキソン) で縫合固定し、他方の端はクリップで均一に把持して張力をかけた。

2. 耐破断張力

試験片の両端をクリップで均一に把持して張力をかけた。

結果を以下に示す。

コラーゲンの塩酸溶液層 の厚さ（凍結前）	圧縮率	乾燥状態		湿潤状態	
		一点支持 張力	耐破談 張力	一点支持 張力	耐破談 張力
6mm	0.03	6.3	51.4	0.74	4.89
12mm	0.02	16.7	78.3	2.05	8.92
18mm	0.03	27.8	110.2	4.93	9.47

	乾燥状態		湿潤状態	
	一点支持張力	耐破断張力	一点支持張力	耐破断張力
浸漬・風乾 5回	14.4	50.3	0.9	4.61
浸漬・風乾 10回	27.8	110.2	4.93	9.47

(単位 : N)

5

以上の結果により、本発明のコラーゲン材は、縫合に耐える優れた物性を有することが示された。

産業上の利用可能性

本発明のコラーゲン超微細線維性不織布状多層体を非線維化コラーゲン層で挟んだ積層体からなるからなるコラーゲン材は、コラーゲンが本来有する生化学的特性を保持しながらも、縫合可能な程度の物性を有するため、各種医療材料として広く使用することができる。また本発明の医用代替膜は、倫理上の問題もなく、安定して供給され、生体膜の欠損部分を補填する材料又は癒着防止材として術創に縫合することができる。また縫合後、生体膜が再生するまでの期間残存して、癒着防止効果を示す一方、徐々に分解吸収されるため、生体組織に長期間残存して炎症などを惹起することがなく、安全に使用することができる。

請　求　の　範　囲

1. コラーゲン超微細線維性不織布状多層体を非線維化コラーゲン層で挟んだ積層体からなるコラーゲン材。

5 2. コラーゲン超微細線維性不織布状多層体が、コラーゲン板状線維から形成されている、請求の範囲第1項記載のコラーゲン材。

3. その内部に生体内分解吸収性材料からなるシート状のメッシュ様中間材を有する、請求の範囲第1項又は2項記載のコラーゲン材。

10 4. コラーゲン溶液層を凍結し；凍結乾燥して微細線維化コラーゲン層とし；圧縮し；コラーゲン溶液に浸漬・風乾する工程を繰り返し；そして架橋処理に付することを特徴とする、請求の範囲第1項記載のコラーゲン材の製造方法。

15 5. 架橋処理が、熱架橋処理である、請求の範囲第4項記載の方法。

6. コラーゲン超微細線維性不織布状多層体を非線維化コラーゲン層で挟んだ積層体からなるコラーゲン材を含む糸状材料。

20 7. コラーゲン溶液を湿式紡糸してコラーゲン糸を得；コラーゲン糸を凍結し；凍結乾燥し；コラーゲン糸を圧縮し；コラーゲン溶液に浸漬・風乾する工程を繰り返し；そして架橋処理に付することを特徴とする、請求の範囲第6項記載の糸状材料の製造方法。

8. コラーゲン超微細線維性不織布状多層体を非線維化コラーゲン層で挟んだ積層体からなるコラーゲン材を含む医用材料。

9. その内部に生体内分解吸収性材料からなるシート状のメッシュ

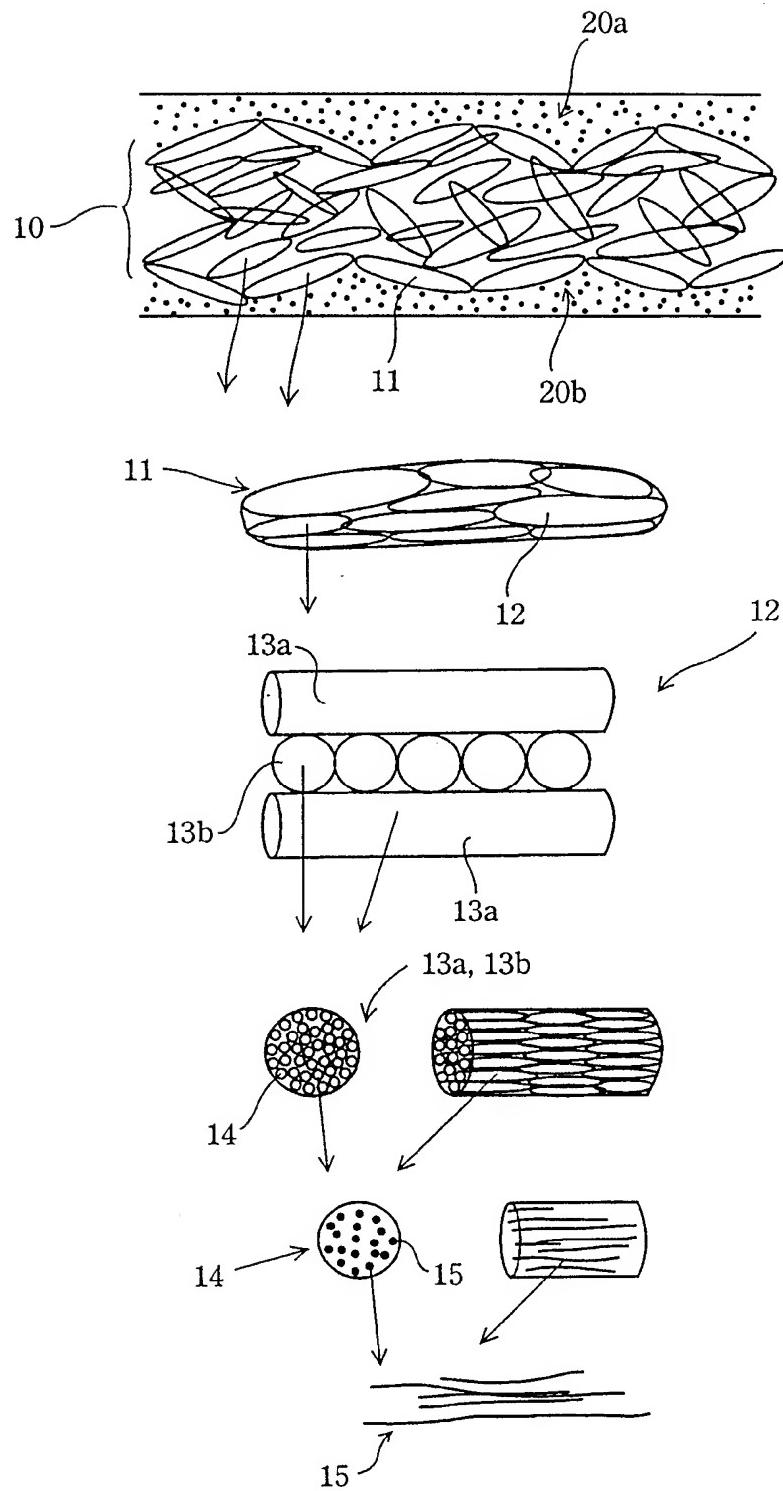
シユ様中間材を有する、請求の範囲第8項記載の医用材料。

10. 請求の範囲第8項又は9項記載の医用材料からなる医用代替膜。

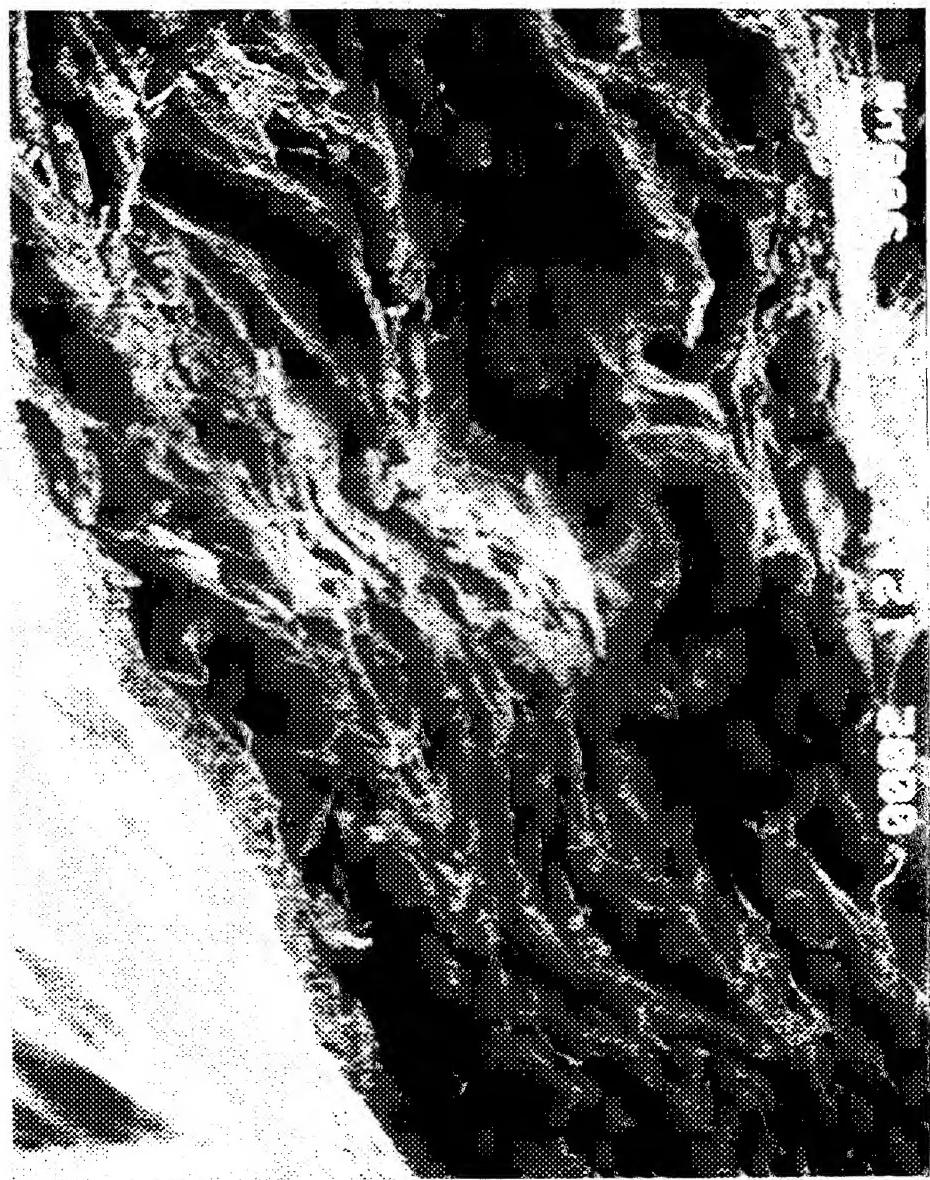
11. その片面又は両面に架橋処理されたゼラチンゲル層又はヒアルロン酸層を有する、請求の範囲第10項記載の医用代替膜。
5

12. 乾燥状態で少なくとも23Nの一点支持張力、及び少なくとも170Nの耐破断張力、湿潤状態で少なくとも2Nの一点支持張力、及び少なくとも12Nの耐破断張力（厚さ1mmの場合）
5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65
70
75
80
85
90
95
100
105
110
115
120
125
130
135
140
145
150
155
160
165
170
175
180
185
190
195
200
205
210
215
220
225
230
235
240
245
250
255
260
265
270
275
280
285
290
295
300
305
310
315
320
325
330
335
340
345
350
355
360
365
370
375
380
385
390
395
400
405
410
415
420
425
430
435
440
445
450
455
460
465
470
475
480
485
490
495
500
505
510
515
520
525
530
535
540
545
550
555
560
565
570
575
580
585
590
595
600
605
610
615
620
625
630
635
640
645
650
655
660
665
670
675
680
685
690
695
700
705
710
715
720
725
730
735
740
745
750
755
760
765
770
775
780
785
790
795
800
805
810
815
820
825
830
835
840
845
850
855
860
865
870
875
880
885
890
895
900
905
910
915
920
925
930
935
940
945
950
955
960
965
970
975
980
985
990
995
1000
1005
1010
1015
1020
1025
1030
1035
1040
1045
1050
1055
1060
1065
1070
1075
1080
1085
1090
1095
1100
1105
1110
1115
1120
1125
1130
1135
1140
1145
1150
1155
1160
1165
1170
1175
1180
1185
1190
1195
1200
1205
1210
1215
1220
1225
1230
1235
1240
1245
1250
1255
1260
1265
1270
1275
1280
1285
1290
1295
1300
1305
1310
1315
1320
1325
1330
1335
1340
1345
1350
1355
1360
1365
1370
1375
1380
1385
1390
1395
1400
1405
1410
1415
1420
1425
1430
1435
1440
1445
1450
1455
1460
1465
1470
1475
1480
1485
1490
1495
1500
1505
1510
1515
1520
1525
1530
1535
1540
1545
1550
1555
1560
1565
1570
1575
1580
1585
1590
1595
1600
1605
1610
1615
1620
1625
1630
1635
1640
1645
1650
1655
1660
1665
1670
1675
1680
1685
1690
1695
1700
1705
1710
1715
1720
1725
1730
1735
1740
1745
1750
1755
1760
1765
1770
1775
1780
1785
1790
1795
1800
1805
1810
1815
1820
1825
1830
1835
1840
1845
1850
1855
1860
1865
1870
1875
1880
1885
1890
1895
1900
1905
1910
1915
1920
1925
1930
1935
1940
1945
1950
1955
1960
1965
1970
1975
1980
1985
1990
1995
2000
2005
2010
2015
2020
2025
2030
2035
2040
2045
2050
2055
2060
2065
2070
2075
2080
2085
2090
2095
2100
2105
2110
2115
2120
2125
2130
2135
2140
2145
2150
2155
2160
2165
2170
2175
2180
2185
2190
2195
2200
2205
2210
2215
2220
2225
2230
2235
2240
2245
2250
2255
2260
2265
2270
2275
2280
2285
2290
2295
2300
2305
2310
2315
2320
2325
2330
2335
2340
2345
2350
2355
2360
2365
2370
2375
2380
2385
2390
2395
2400
2405
2410
2415
2420
2425
2430
2435
2440
2445
2450
2455
2460
2465
2470
2475
2480
2485
2490
2495
2500
2505
2510
2515
2520
2525
2530
2535
2540
2545
2550
2555
2560
2565
2570
2575
2580
2585
2590
2595
2600
2605
2610
2615
2620
2625
2630
2635
2640
2645
2650
2655
2660
2665
2670
2675
2680
2685
2690
2695
2700
2705
2710
2715
2720
2725
2730
2735
2740
2745
2750
2755
2760
2765
2770
2775
2780
2785
2790
2795
2800
2805
2810
2815
2820
2825
2830
2835
2840
2845
2850
2855
2860
2865
2870
2875
2880
2885
2890
2895
2900
2905
2910
2915
2920
2925
2930
2935
2940
2945
2950
2955
2960
2965
2970
2975
2980
2985
2990
2995
3000
3005
3010
3015
3020
3025
3030
3035
3040
3045
3050
3055
3060
3065
3070
3075
3080
3085
3090
3095
3100
3105
3110
3115
3120
3125
3130
3135
3140
3145
3150
3155
3160
3165
3170
3175
3180
3185
3190
3195
3200
3205
3210
3215
3220
3225
3230
3235
3240
3245
3250
3255
3260
3265
3270
3275
3280
3285
3290
3295
3300
3305
3310
3315
3320
3325
3330
3335
3340
3345
3350
3355
3360
3365
3370
3375
3380
3385
3390
3395
3400
3405
3410
3415
3420
3425
3430
3435
3440
3445
3450
3455
3460
3465
3470
3475
3480
3485
3490
3495
3500
3505
3510
3515
3520
3525
3530
3535
3540
3545
3550
3555
3560
3565
3570
3575
3580
3585
3590
3595
3600
3605
3610
3615
3620
3625
3630
3635
3640
3645
3650
3655
3660
3665
3670
3675
3680
3685
3690
3695
3700
3705
3710
3715
3720
3725
3730
3735
3740
3745
3750
3755
3760
3765
3770
3775
3780
3785
3790
3795
3800
3805
3810
3815
3820
3825
3830
3835
3840
3845
3850
3855
3860
3865
3870
3875
3880
3885
3890
3895
3900
3905
3910
3915
3920
3925
3930
3935
3940
3945
3950
3955
3960
3965
3970
3975
3980
3985
3990
3995
4000
4005
4010
4015
4020
4025
4030
4035
4040
4045
4050
4055
4060
4065
4070
4075
4080
4085
4090
4095
4100
4105
4110
4115
4120
4125
4130
4135
4140
4145
4150
4155
4160
4165
4170
4175
4180
4185
4190
4195
4200
4205
4210
4215
4220
4225
4230
4235
4240
4245
4250
4255
4260
4265
4270
4275
4280
4285
4290
4295
4300
4305
4310
4315
4320
4325
4330
4335
4340
4345
4350
4355
4360
4365
4370
4375
4380
4385
4390
4395
4400
4405
4410
4415
4420
4425
4430
4435
4440
4445
4450
4455
4460
4465
4470
4475
4480
4485
4490
4495
4500
4505
4510
4515
4520
4525
4530
4535
4540
4545
4550
4555
4560
4565
4570
4575
4580
4585
4590
4595
4600
4605
4610
4615
4620
4625
4630
4635
4640
4645
4650
4655
4660
4665
4670
4675
4680
4685
4690
4695
4700
4705
4710
4715
4720
4725
4730
4735
4740
4745
4750
4755
4760
4765
4770
4775
4780
4785
4790
4795
4800
4805
4810
4815
4820
4825
4830
4835
4840
4845
4850
4855
4860
4865
4870
4875
4880
4885
4890
4895
4900
4905
4910
4915
4920
4925
4930
4935
4940
4945
4950
4955
4960
4965
4970
4975
4980
4985
4990
4995
5000
5005
5010
5015
5020
5025
5030
5035
5040
5045
5050
5055
5060
5065
5070
5075
5080
5085
5090
5095
5100
5105
5110
5115
5120
5125
5130
5135
5140
5145
5150
5155
5160
5165
5170
5175
5180
5185
5190
5195
5200
5205
5210
5215
5220
5225
5230
5235
5240
5245
5250
5255
5260
5265
5270
5275
5280
5285
5290
5295
5300
5305
5310
5315
5320
5325
5330
5335
5340
5345
5350
5355
5360
5365
5370
5375
5380
5385
5390
5395
5400
5405
5410
5415
5420
5425
5430
5435
5440
5445
5450
5455
5460
5465
5470
5475
5480
5485
5490
5495
5500
5505
5510
5515
5520
5525
5530
5535
5540
5545
5550
5555
5560
5565
5570
5575
5580
5585
5590
5595
5600
5605
5610
5615
5620
5625
5630
5635
5640
5645
5650
5655
5660
5665
5670
5675
5680
5685
5690
5695
5700
5705
5710
5715
5720
5725
5730
5735
5740
5745
5750
5755
5760
5765
5770
5775
5780
5785
5790
5795
5800
5805
5810
5815
5820
5825
5830
5835
5840
5845
5850
5855
5860
5865
5870
5875
5880
5885
5890
5895
5900
5905
5910
5915
5920
5925
5930
5935
5940
5945
5950
5955
5960
5965
5970
5975
5980
5985
5990
5995
6000
6005
6010
6015
6020
6025
6030
6035
6040
6045
6050
6055
6060
6065
6070
6075
6080
6085
6090
6095
6100
6105
6110
6115
6120
6125
6130
6135
6140
6145
6150
6155
6160
6165
6170
6175
6180
6185
6190
6195
6200
6205
6210
6215
6220
6225
6230
6235
6240
6245
6250
6255
6260
6265
6270
6275
6280
6285
6290
6295
6300
6305
6310
6315
6320
6325
6330
6335
6340
6345
6350
6355
6360
6365
6370
6375
6380
6385
6390
6395
6400
6405
6410
6415
6420
6425
6430
6435
6440
6445
6450
6455
6460
6465
6470
6475
6480
6485
6490
6495
6500
6505
6510
6515
6520
6525
6530
6535
6540
6545
6550
6555
6560
6565
6570
6575
6580
6585
6590
6595
6600
6605
6610
6615
6620
6625
6630
6635
6640
6645
6650
6655
6660
6665
6670
6675
6680
6685
6690
6695
6700
6705
6710
6715
6720
6725
6730
6735
6740
6745
6750
6755
6760
6765
6770
6775
6780
6785
6790
6795
6800
6805
6810
6815
6820
6825
6830
6835
6840
6845
6850
6855
6860
6865
6870
6875
6880
6885
6890
6895
6900
6905
6910
6915
6920
6925
6930
6935
6940
6945
6950
6955
6960
6965
6970
6975
6980
6985
6990
6995
7000
7005
7010
7015
7020
7025
7030
7035
7040
7045
7050
7055
7060
7065
7070
7075
7080
7085
7090
7095
7100
7105
7110
7115
7120
7125
7130
7135
7140
7145
7150
7155
7160
7165
7170
7175
7180
7185
7190
7195
7200
7205
7210
7215
7220
7225
7230
7235
7240
7245
7250
7255
7260
7265
7270
7275
7280
7285
7290
7295
7300
7305
7310
7315
7320
7325
7330
7335
7340
7345
7350
7355
7360
7365
7370
7375
7380
7385
7390
7395
7400
7405
7410
7415
7420
7425
7430
7435
7440
7445
7450
7455
7460
7465
7470
7475
7480
7485
7490
7495
7500
7505
7510
7515
7520
7525
7530
7535
7540
7545
7550
7555
7560
7565
7570
7575
7580
7585
7590
7595
7600
7605
7610
7615
7620
7625
7630
7635
7640
7645
7650
7655
7660
7665
7670
7675
7680
7685
7690
7695
7700
7705
7710
7715
7720
7725
7730
7735
7740
7745
7750
7755
7760
7765
7770
7775
7780
7785
7790
7795
7800
7805
7810
7815
7820
7825
7830
7835
7840
7845
7850
7855
7860
7865
7870
7875
7880
7885
7890
7895
7900
7905
7910
7915
7920
7925
7930
7935
7940
7945
7950
7955
7960
7965
7970
7975
7980
7985
7990
7995
8000
8005
8010
8015
8020
8025
8030
8035
8040
8045
8050
8055
8060
8065
8070
8075
8080
8085
8090
8095
8100
8105
8110
8115
8120
8125
8130
8135
8140
8145
8150
8155
8160
8165
8170
8175
8180
8185
8190
8195
8200
8205
8210
8215
8220
8225
8230
8235
8240
8245
8250
8255
8260
8265
8270
8275
8280
8285
8290
8295
8300
8305
8310
8315
8320
8325
8330
8335
8340
8345
8350
8355
8360
8365
8370
8375
8380
8385
8390
8395
8400
8405
8410
8415
8420
8425
8430
8435
8440
8445
8450
8455
8460
8465
8470
8475
8480
8485
8490
8495
8500
8505
8510
8515
8520
8525
8530
8535
8540
8545
8550
8555
8560
8565
8570
8575
8580
8585
8590
8595
8600
8605
8610
8615
8620
8625
8630
8635
8640
8645
8650
8655
8660
8665
8670
8675
8680
8685
8690
8695
8700
8705
8710
8715
8720
8725
8730
8735
8740
8745
8750
8755
8760
8765
8770
8775
8780
8785
8790
8795
8800
8805
8810
8815
8820
8825
8830
8835
8840
8845
8850
8855
8860
8865
8870
8875
8880
8885
8890
8895
8900
8905
8910
8915
8920
8925
8930
8935
8940
8945
8950
8955
8960
8965
8970
8975
8980
8985
8990
8995
9000
9005
9010
9015
9020
9025
9030
9035
9040
9045
9050
9055
9060
9065
9070
9075
9080
9085
9090
9095
9100
9105
9110
9115
9120
9125
9130
9135
9140
9145
9150
9155
9160
9165
9170
9175
9180
9185
9190
9195
9200
9205
9210
9215
9220
9225
9230
9235
9240
9245
9250
9255
9260
9265
9270
9275
9280
9285
9290
9295
9300
9305
9310
9315
9320
9325
9330

第 1 図



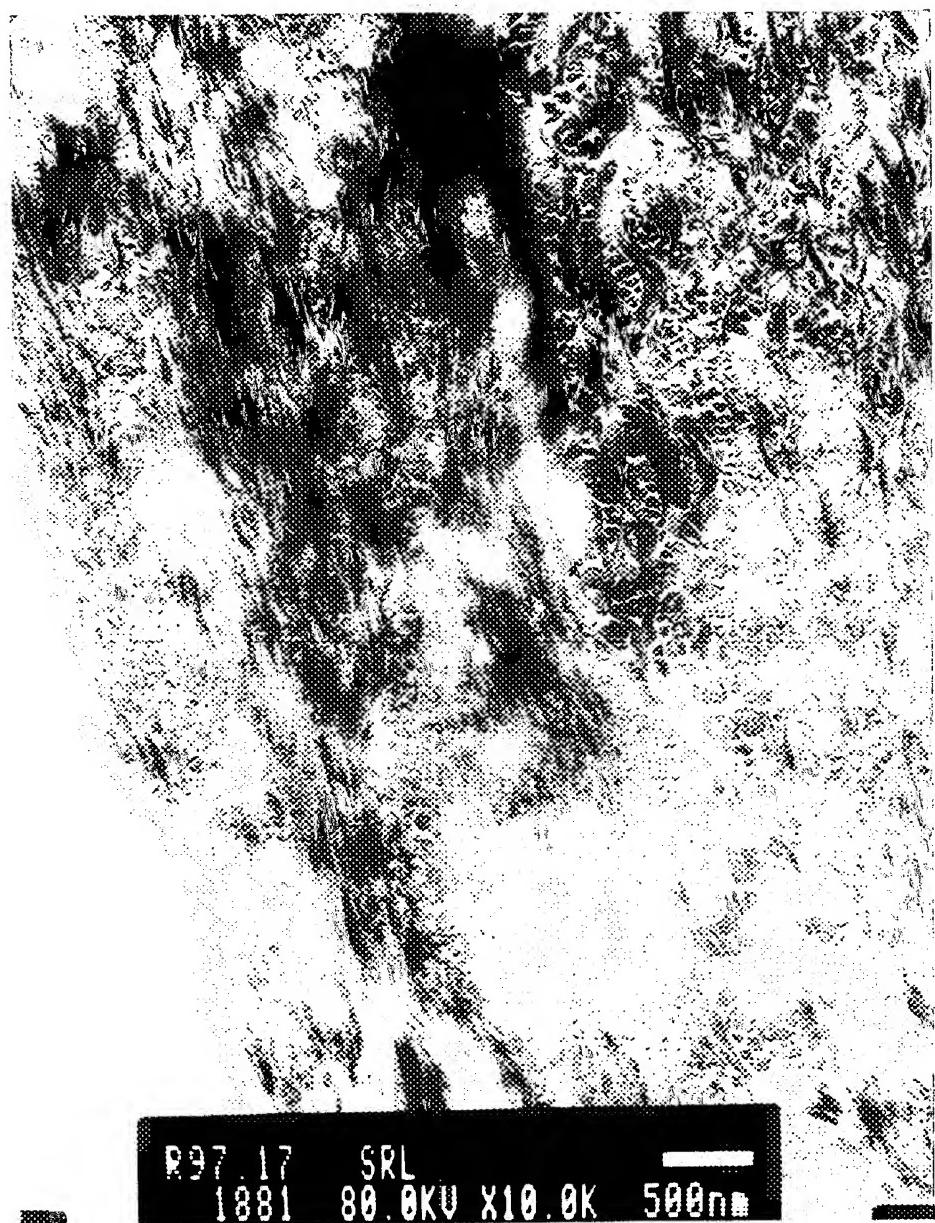
第 2 図



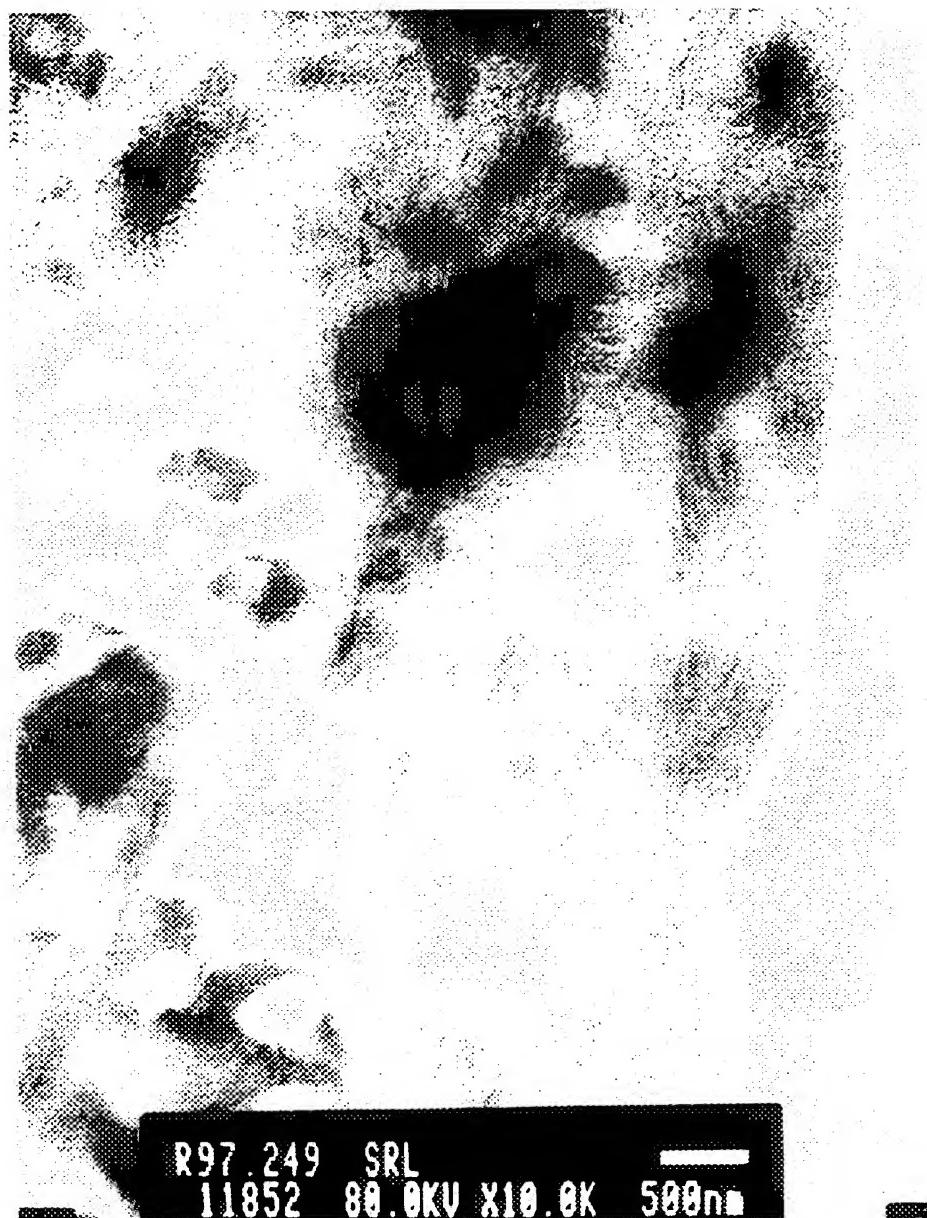
第 3 図



第 4 図



第 5 図



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP97/04205

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
Int.Cl⁶ A61L27/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁶ A61L27/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP, 51-148289, A (Nippi, Inc.), December 20, 1976 (20. 12. 76) (Family: none)	1 - 12
Y	JP, 2-71748, A (Terumo Corp.), March 12, 1990 (12. 03. 90) & EP, 403650, A & US, 5350583, A	1 - 12
Y	JP, 4-266763, A (Terumo Corp.), September 22, 1992 (22. 09. 92) (Family: none)	1 - 12
Y	JP, 6-292716, A (Yoshihiko Shimizu), October 21, 1994 (21. 10. 92) (Family: none)	1 - 12

Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
January 21, 1998 (21. 01. 98)

Date of mailing of the international search report
February 3, 1998 (03. 02. 98)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC））

Int. C1⁶ A61L27/00

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料（国際特許分類（IPC））

Int. C1⁶ A61L27/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語）

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	J P, 51-148289, A (株式会社ニッピ)、20. 12月. 1976 (20. 12. 76) (ファミリーなし)	1-12
Y	J P, 2-71748, A (テルモ株式会社)、12. 3月. 1990 (12. 03. 90) & EP, 403650, A&US, 5350583, A	1-12
Y	J P, 4-266763, A (テルモ株式会社)、22. 9月. 1992 (22. 09. 92) (ファミリーなし)	1-12
Y	J P, 6-292716, A (清水慶彦)、21. 10月. 1994 (22. 09. 92) (ファミリーなし)	1-12

 C欄の続きにも文献が列挙されている。 パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

- 「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
 「E」先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの
 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）
 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

- 「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
 「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日 21. 01. 98	国際調査報告の発送日 03.02.1998
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁（ISA/JP） 郵便番号100 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官（権限のある職員）印 佐野整博 電話番号 03-3581-1101 内線 3452 4C 7019